

NATRIUM-EXKRETION ALS FOLGE
EINER SENKUNG DES HÄMATOKRIT
MITTELS AUSTAUSCHTRANSFUSIONEN

Phanich Prucksunand

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Vorstand : Prof. Dr. Kurt Kramer

Natrium-Exkretion als Folge einer Senkung des
Hämatokrit mittels Austauschtransfusionen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Phanich Prucksunand
aus
Bangkok

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. K. Kramer

Dekan : Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1-2
2. Versuchsanordnung	3-5
3. Ergebnisse	6-13
a) Vergleich der Ruhewerte im Wachzustand mit solchen in der Narkose	6-7
b) Ergebnisse bei Austauschtransfusionen	7-10
c) Austauschtransfusionen in 2 Stufen	10-11
d) Korrelationen	11-12
e) Bedeutung des Plasmavolumens und extra- vasculären Raumes für die Na-Exkretion	12-13
4. Diskussion der Ergebnisse	14-17
5. Zusammenfassung	18-19
6. Literaturverzeichnis	20-21

1. Einleitung

Die Frage nach der Na-Bilanzierung, d.h. die Fähigkeit eines Säugetieres, seinen Kochsalz-Haushalt mit der -Zufuhr im Gleichgewicht zu erhalten, ist aufs engste verknüpft mit den Mechanismen der Na-Eliminierung bzw. -Konservierung. Solche Mechanismen sind sowohl renaler wie extrarenaler Natur. Da jede Belastung eines Organismus mit Na eine Vielzahl von Reaktionen auslöst, sind renale und extrarenale Faktoren schwer voneinander zu trennen. Es seien nun einige, besonders augenfällige Reaktionen genannt: Wie auch immer das NaCl verabreicht wird, per os oder intravenös, isoton oder hyperton, es wird immer zu einer Erhöhung des Blutvolumens führen. Bei Tieren und Menschen mit geringer Milzspeicheraktivität erfolgt diese Erhöhung ausschließlich durch Erhöhung des Plasma-Anteils, der insbesondere im Hinblick auf seine Eiweiß-Konzentration verdünnt wird. Auch die Verminderung des Hct's ist eine zwangsläufige Folge.

Nachdem man an der isoliertperfundierten Niere feststellen konnte, daß eine Herabsetzung des Hct's der Perfusionslösung mittels Verdünnung durch isotone Kochsalzlösung eine dauernde Mehrausscheidung von Na zur Folge hatte, lag die Frage nahe, auch am intakten Tier diesen Effekt zu studieren. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß keine Blutvolumen-Änderungen durch den experimentellen Eingriff der Hct-Senkung hervorgerufen wurden. Das ist in der Tat möglich, wenn man in kurzer Zeit (5 - 10 Min.) einen Austausch von Blut gegen Kochsalzlösung vornimmt. Um den Einfluß des onkotischen Druckes zu vermeiden, muß die Kochsalzlösung mit Makrodex oder Albumin angereichert werden. Außerdem sollte die physiologische Konzentration von Bikarbonat in der Transfusionslösung vorhanden sein, um einer Senkung des Standard-Bikarbonats vorzubeugen.

Solche Austausch-Transfusionen (A.-T.) wurden bisher nur selten ausgeführt. Sie haben zu widersprüchlichen Resultaten ge-

führt. Nach unseren Beobachtungen, über die im Folgenden berichtet wird, ist die Diskrepanz auf die Nichtbeachtung der Na-Vorgeschichte der Tiere zurückzuführen. Salzreich ernährte Tiere antworten nach Senkung des Hct's stets mit erhöhter Na-Exkretion. Letztere ist abhängig vom Grad der Senkung des Hct's.

Wir haben es daher unternommen, den Hct-Effekt sowohl an salzreich wie salzarm ernährten Hunden zu untersuchen. Da in der Literatur nur über kurzfristige Änderungen des Hct's berichtet wird, sind wir außerdem der Frage nachgegangen, ob über eine plötzliche Änderung des Hct's hinaus auch konstant erniedrigte oder erhöhte Hct-Werte den gleichen Effekt - also einen Dauereffekt - auf die Na-Ausscheidung haben. Durch diese Variation der Versuchsbedingungen ergaben sich neue Aspekte, die ausführlich diskutiert werden.

2. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an mit Nembutal (25 - 30 mg/kg) narkotisierten Hunden (7.5 - 25.5 kg) ausgeführt.

Vorbereitung der Tiere

- a) Ein bestimmtes Kollektiv wurde etwa 14 Tage lang täglich mit einer Nahrung (Reis, Fleisch und Milch, s. Reinhardt und Behrenbeck) gefüttert, der 1 g NaCl/kg Körpergewicht zugesetzt war. Die Tiere waren nach wenigen Tagen im Na-Gleichgewicht.
- b) Ein weiteres - allerdings nur kleines - Kollektiv wurde salzarm, d.h. nur mit Reis, Fleisch und Milch ohne Salzzusatz ernährt. Zur stärkeren Salzverarmung wurde an 2 - 3 Tagen 20 mg Lasix i.m. verabreicht, was in der Regel eine bedeutende Steigerung der Salzausfuhr mit entsprechender Verminderung von interstitiellen und Plasma-Volumen zur Folge hatte.
- c) Zur Frage, ob Mineralocorticoide am Hct-Effekt wirksam sein könnten, wurde einem 3. Kollektiv Desoxycorticosteronacetat (in Form von Cortenil oder Percorten) i.m. 1 - 2 mg/kg injiziert und zwar nur an einem Tag vor dem Experiment und am Tag des Experimentes, mehrmals. In einem Versuch wurde eine intravenöse Infusion von 0.25 mg/kg $\cdot$ Std. über die ganze Dauer des Experimentes vorgenommen.

Zur Blutdruckmessung, Kreatinin-Infusion und Blutentnahmen wurden Katheter in A. und V. femoralis eingelegt. Der Harn beider Nieren wurde über 2 Uretherenkatheter getrennt gesammelt. Die Sammelperiode betrug in der Regel 1/2 Stunde.

An einer Nierenarterie - aus anatomischen Gründen wurde in der Regel die linke Arterie gewählt - wurde ein Elektroflowmeter angelegt und die Signale fortlaufend registriert.

Die Konstant-Periode von etwa 2 Stunden begann nach Abschluß der Operationen, die in der Regel 1 Stunde beanspruchten. Das Tier ist also bereits 3 Stunden in Narkose, ehe der eigentliche Versuch der Hct-Änderung beginnt.

Das Hct wurde gesenkt durch Austausch entnommenen Blutes mit

- a) 6% Makrodex, dem in der Mehrzahl der Fälle NaHCO_3 in physiologischer Konzentration zugesetzt ist.
- b) 5% Albuminlösung mit isotonischem Kochsalz und NaHCO_3 .
Albumin war von den Behringwerken aus Rinder-serum hergestellt.

Die Austausch-Transfusion (A.-T.) dauerte in der Regel 5 - 10 Minuten. Es wurde soviel Blut ersetzt, daß Senkungen des Hct von ca. 50% erreicht wurden. In einer V.-Serie wurden 2 aufeinanderfolgende A.-T. vorgenommen, so daß 2 unterschiedliche Senkungen untersucht werden konnten.

Die Dauer des Versuchs betrug (nach Beginn der A.-T.) etwa 6 - 12 Stunden, je nach dem Verlauf der Natriurese, die in 1/2 Stundenperioden gleich während des Experimentes gemessen wurde. Wenn der Kontrollwert der Na-Ausscheidung erbracht war, wurde das Experiment beendet. Nach Tötung des Tieres wurde eine Obduktion vorgenommen, insbesondere die Intaktheit der Nieren geprüft und ihr Gewicht festgestellt.

Die chemischen Analysen (Na, K, Kreatinin, Protein, Osmolarität) wurden nach konventionellen Methoden vorgenommen. Das Blutvolumen wurde mit I^{131} -Albumin am Volemetron bestimmt. Es zeigte sich allerdings, daß an ein und demselben Tier höchstens eine fünfmalige Wiederholung der Bestimmungen möglich war. Wahrscheinlich war wegen des ansteigenden Radio-Jodspiegels eine exakte Kompensation des Volemetron-Gerätes nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde zusätzlich das Blutvolumen mit 8.5% Körpergewicht berechnet. Nach isovolämischer A.-T. nehmen wir an, daß das Blutvolumen konstant geblieben ist, was in einzelnen Fällen mit der Volemetron-Methode bestätigt wurde. Die Berechnung des Plasmavolumens im Lauf des Versuches wurde nach Formel

$$\text{Plasmavolumen} = \frac{\text{Erythrozytenvolumen} \times (100 - \% \text{Hct})}{\% \text{Hct}}$$

vorgenommen. Die Flüssigkeitsmenge, die in den extravasalen Raum übergetreten ist, berechnet sich:

$$\Delta V_{ev} = \text{Vol}_{\text{infusion}} - (\text{Vol}_{\text{urin}} + \Delta \text{Vol}_{\text{plasma}})$$

$$\Delta V_{ev} = \text{Die Veränderung des extravasalen Raumes}$$

$$\Delta \text{Vol}_{\text{plasma}} = \text{Die Veränderung des Plasmavolumens}$$

$$\text{Vol}_{\text{infusion}} = \text{A.-T.-Volumen} \times \% \text{Hct}$$

$$= \text{Wasser-Einfuhr}$$

Weitere Berechnungen sind:

$$\text{Na-Einfuhr} = \text{Na in Austauschlösung} - \text{Na in entnommenem Plasma}$$

$$\% \text{ Wasser-Ausscheidung} =$$

$$\frac{\text{Urinvolumen nach A.-T.} - (\text{Kontroll-Urinvol./Min} \times \text{Zeit}) \times 100}{\text{Wasser-Einfuhr}}$$

$$\% \text{ Na-Ausscheidung} =$$

$$\frac{\text{Na-Ausscheidung nach A.-T.} - (\text{Kontroll Na-Ausscheidg./Min} \times \text{Zeit}) \times 100}{\text{Na-Einfuhr}}$$

3. Ergebnisse

a) Vergleich der Ruhewerte im Wachzustand mit den- jenigen in Narkose

Da wir unsere Versuche an mit Nembutal narkotisierten Hunden ausgeführt haben, scheint uns ein Vergleich der Kontrollwerte - d.h. Ausgangswerte - mit solchen an wachen Tieren von Nutzen, um die Frage des Einflusses der Narkose zu klären. Die Daten der wachen Tiere sind einer Versuchsserie, die gemeinsam mit Dr. Finsterer unternommen wurde, entnommen. Die Tabelle enthält Werte des Hct's, des Blutvolumens (BV), des Plasmavolumens (PV), des arteriellen Drucks, des Glomerulumfiltrates (GFR) und der Nierendurchblutung (TRBF).

- s. Tabelle 1 -

Arterieller Druck, GFR und TRBF sind signifikant höher in narkotisierten Tieren. Auch das Blutvolumen ist deutlich höher, während das Plasmavolumen keinen Unterschied zeigt.

Der Hct ist bei den narkotisierten Tieren um annähernd 5 Einheiten höher als in wachen Tieren. Die Ursache hierfür ist in einer Arbeit mit Keck u.a. ausführlich diskutiert worden: Die Nembutalnarkose hat eine Kapillar-Schädigung, die eine Abwanderung von Eiweiß und Flüssigkeit in den extravasalen Raum verursacht. Außerdem muß mit einer Aktivierung der Milz, besonders im Beginn der Narkose, gerechnet werden.

Die Erhöhung des arteriellen Druckes ist hier erstmalig im Vergleich größerer Kollektive wacher und narkotisierter Hunde nachgewiesen. Die Befunde am Kreislauf deuten auf eine Erhöhung der Sympathicus-Aktivität. Neurophysiologische Untersuchungen (Seller und Illert) haben gezeigt, daß das Nembutal Hemmungen im Mittelhirn aufhebt, so daß sympathische und auch somatische Reflexsteigerungen resultieren.

In Bezug auf das Verhalten des TRBF scheint es jedoch verwunderlich, daß die Strömungswiderstände nur wenig voneinander abweichen, während die Druckerhöhung 12% beträgt. Ob hier eine sympathische Mehrinnervation oder die renale Autoregulation maßgebend sind, läßt sich nicht entscheiden. Überhaupt sind nur

Tabelle 1

	% Hct		H. V. ml/kg		P. V. ml/kg		Art. Druck mmHg		GFR ml/min/g		TRBF ml/min/g	
	Wach	Narkose	Wach	Narkose	Wach	Narkose	Wach	Narkose	Wach	Narkose	Wach	Narkose
n.	101	30	56	21	56	21	12	30	44	30	26	28
Mean	39.87	44.23	83.30	89.11	49.78	50.82	115.83	134.0	0.65	0.78	3.53	4.32
± S.D.	5.14	6.29	7.69	10.63	3.81	8.59	10.93	16.26	0.170	0.145	1.09	1.26
	P < 0.01		P < 0.005		P = 0.60		P < 0.001		P < 0.005		P < 0.02	

wenige sichere Befunde in Teilkreislaufen bekannt.

Daß das Herzminutenvolumen in Narkose erniedrigt ist, ist nochmals bestätigt worden. Daraus ergibt sich also eine "overall" Vasokonstriktion.

Zusammenfassung

Ein Vergleich von insgesamt 30 Narkose-Versuchen mit 100 Wach-Versuchen ergibt für den art. Druck, Filtrat und Nierendurchblutung eine signifikante Steigerung gegenüber den wachen Tieren. Das Hct ist leicht erhöht. Als Ursachen sind erhöhte Kapillarpermeabilität und Milz-Aktivität diskutiert.

b) Ergebnisse bei Austauschtransfusionen

Das Verhalten von Hct, GFR, TRBF, Na und H_2O -Exkretion unter Austauschtransfusion ist an 3 typischen Beispielen dargestellt.

1. Beispiel. In Abb. 1 sind die Meßgrößen nach der A.-T. von 500 ml Blut gegen 500 ml einer 5% albuminhaltigen, isotonen Kochsalzlösung aufgezeichnet. Bei einem Hct von 37.5% des entnommenen Blutes beläuft sich der Anteil der Erythrozyten auf 187 ml. Das nach der A.-T. gefundene Hct beträgt 24.0%, woraus eine anstelle der Erythrozyten zugefügte Flüssigkeitsmenge von 180 ml errechnet werden kann. Die Übereinstimmung ist also ausreichend.

Die Na- und H_2O -Ausscheidung im Harn steigt bereits in der ersten halben Stunde und erreicht ein Maximum in der 2. Stunde, um danach im Laufe von 6 Stunden dem Kontrollwert asymptotisch sich anzunähern.

Einen ähnlichen Vorlauf zeigen Durchblutung und Filtrat, wobei letzteres ein verspätetes Maximum - mit Bezug auf das Na-Exkretions-Maximum - und die Durchblutung ein doppeltes Maximum aufweisen. Nach 6 Stunden sind beide Größen annähernd am Ruhewert angekommen.

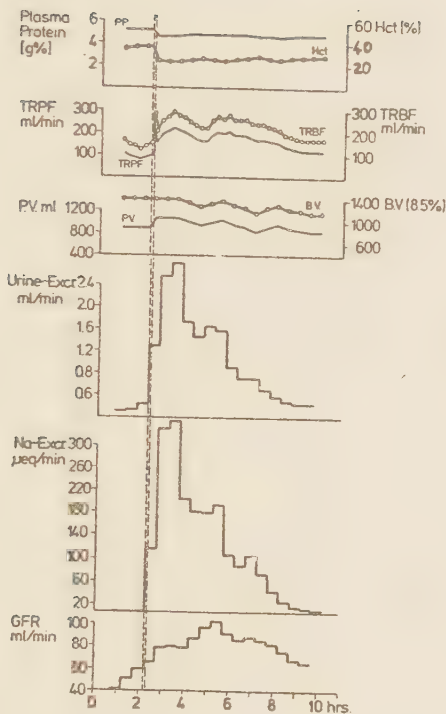


Abbildung 1

Experiment vom 5.1.1972 salzreich ernährter Hund in Nembutal-narkose 16.5 kg. Austauschtransfusion von 500 ml Blut mit 500 ml isotonischer NaCl-Lösung + 5% Albumin. Die einzelnen Kurven von oben nach unten bedeuten:

Plasmaprotein-Konzentration (PP) in g%
Hämatokrit (Hct) in %
Nierendurchblutung der linken Niere (TRBF) in ml/min
Nierenplasmadurchfluß (TRPF) der linken Niere in ml/min
Blutvolumen (BV) in ml
Plasmavolumen (PV) in ml
Urin-Exkretion (von beiden Nieren) in ml/min
Na-Exkretion (von beiden Nieren) in µeq/min
Glomerulumfiltrat (GFR) in ml/min

Natrium-Exkretion ist 234.22% des eingeführten Natriums.

Urin-Exkretion ist 228.24% des eingeführten Wassers.

Ein Vergleich der Wasser- und Na-Ausscheidung mit den bei der A.-T.zugeführten Mengen zeigt, daß nicht nur der gesamte Überschuß, sondern weit darüberhinaus, im Harn erscheint. Statt 187 ml werden 439 ml H_2O ausgeschieden und ebenso übersteigt die Na-Ausfuhr um 120 % die Einfuhr.

Trotz großer Urinmenge und eindeutiger Abnahme des Plasmavolumens steigt der Hct nur auf 29 % an. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, da 187 ml Erythrozyten fehlen. Die Berechnungen des zu erwartenden Hct's - wenn Konstanz der Erythrozytenmenge angenommen wird - aus dem mit J_{131} -Albumin bestimmten Blutvolumen (BV) stimmen mit dem direkt gemessenen Hct überein:

1500 ml BV reduziert nach 5 Std. zu 1250 ml
24.5 % hct erhöhen sich auf 29.4%
bei 367 ml Erythrozyten.

Aus der Übereinstimmung von berechneten und gemessenen Hct darf man auch schließen, daß die Milz keine Erythrozyten aufgenommen oder abgegeben hat.

Die Urinmenge muß, da das Plasmavolumen nur um den Überschuß abgenommen hat, aus dem Extravascularraum stammen. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß eine 5 % Albuminlösung einen starken onkotischen Sog in Richtung Plasmaraum zur Folge haben muß.

Zur Frage der Wirkung des herabgesetzten Hct's auf die Na-Exkretion soll in der Diskussion eingegangen werden.

2. Beispiel. Werden an Stelle des Albumin-Kochsalz-Austausches 6 % Makrodex in 0.9 % NaCl verwendet, sind die Effekte auf H_2O - und Na-Ausscheidung bedeutend geringer. Abb. 2 zeigt, daß die Hct-Senkung erfolgreich durchgeführt werden kann, während die Na-Exkretion nur die Hälfte des im Überschuß zugeführten Natrium beträgt.

Auch GFR und TRBF sind bedeutend geringer angestiegen. Die Abnahme des Plasmavolumens entspricht ungefähr der im

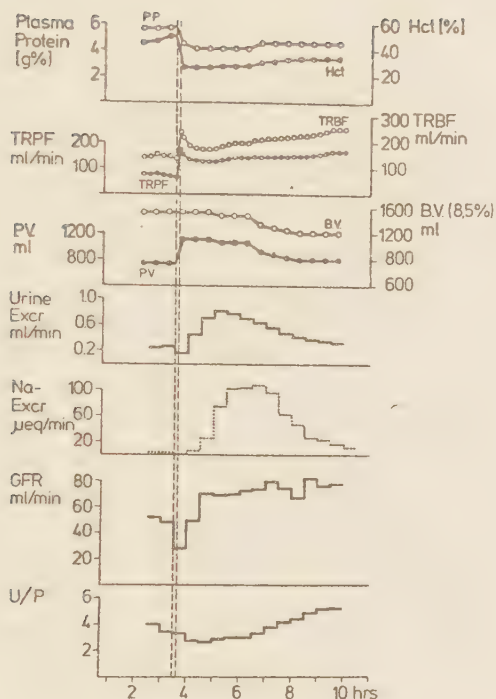


Abbildung 2

Experiment vom 19. 10. 1971 salzreich ernährter Hund in Nembutal-Narkose 18.0 Kg. Austauschtransfusion von 500 ml Blut mit 500 ml Hekrodex in isotonische NaCl-Lösung.

Messgrößen wie in Abbildung 1. Außerdem Osmolaritätsquotient von Harn und Plasma. (U/P)

Natrium-Exkretion ist 53.11 % des eingeführten Natrium.

Harn-Exkretion ist 52.70 % des eingeführten Wasser..

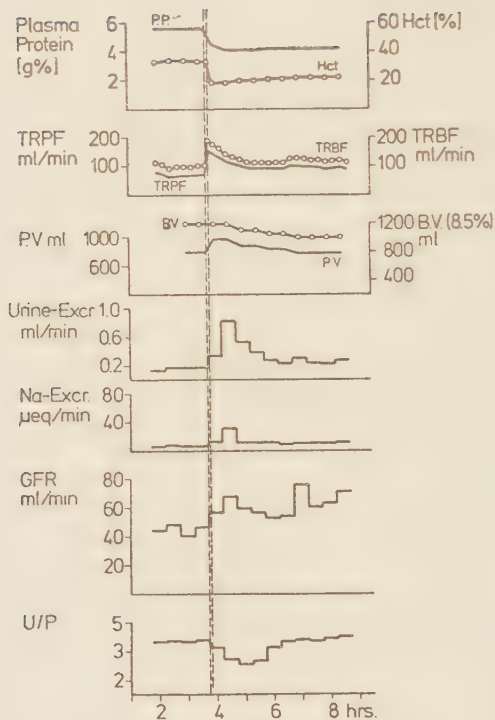


Abbildung 3.

Experiment von 29. 11. 1971 salzarm ernährter Hund(mit Lasix) in Nembutalnarkose 14.0 Kg. Austauschtransfusion von 350 ml Blut mit 350 ml Makrodex in isotonische NaCl-Lösung.

Messgrößen wie in Abbildung 2.

Natrium-Exkretion ist nur 10.54 % des eingeführten Natrium.

Urin'Exkretion ist 53.6 % des eingeführten Wasser.

Überschuß zugeführten Menge. Da aber die Harnmenge nur die Hälfte beträgt, muß mit einer Abwanderung von Plasmaflüssigkeit in den Extravasculärraum gerechnet werden (Kock et al.).

3. Beispiel. In einem 3. Beispiel wurde das Tier (14 kg) im Verlauf von 6 Tagen im Stoffwechselkäfig unter salz- armer Kost gehalten. Am 2. und 3. Tag erhielt es je 20 mg Lasix i.m. Darauf schied es im ganzen 207 meq Na aus. Am 6. Tag morgens zeigte sich eine Tagesausscheidung (vorhergehender Tag) von 8 meq. Dem Na-Verlust entsprechen eine - isoton errechnete - Flüssigkeitsmenge von 1.35 l, die dem Tier während der Salzverarmung entzogen wurden. Da in diesem Tier keine direkten Bestimmungen des Blutvolumens vorgenommen wurden, sind wir auf die Annahme angewiesen, daß eine Abnahme des Extracellularraums mit einer solchen des Plasmavolumens einhergegangen ist. Der weitere Verlauf des B.V.-Verhaltens wurde aus dem Hct berechnet. Daraus läßt sich eine deutliche Beteiligung des Plasmavolumens an der Erniedrigung des Extracellularraums errechnen. [Nach der A.T. errechnet sich aus dem erniedrigten Hct ein Kontroll-Blutvolumen von 780 ml, d.h. etwa nur 5.6 % des Körpergewichts.]

Auffallend ist die nahezu fehlende Reaktion in der Na-Ausscheidung. Letztere beträgt nur 10.5 % der zugeführten Menge. Die Harnmenge ist größer und beträgt 53 %. GFR beider Nieren ist deutlich niedriger als das der salzreich ernährten Tiere. Ebenso auffällig ist die geringe Reaktion der Nierendurchblutung. Sie zeigt nur den für alle Versuche typischen spitzen Anstieg unmittelbar nach der A.-T., um in kurzer Zeit zum Kontrollwert zurückzukehren.

Um ein zusammengefaßtes Bild über Na- und H₂O Ausscheidung im Harn nach A.-T. zu erhalten, sind sämtliche Versuche in einer Tabelle dargestellt. Sie bestätigt die Unterschiede, wie sie in den einzelnen Beispielen der Abb.1-3 demonstriert wurden. Hinzugefügt sind Versuche mit Doka-Vorbehandlung der Tiere. Die Ergebnisse liegen innerhalb

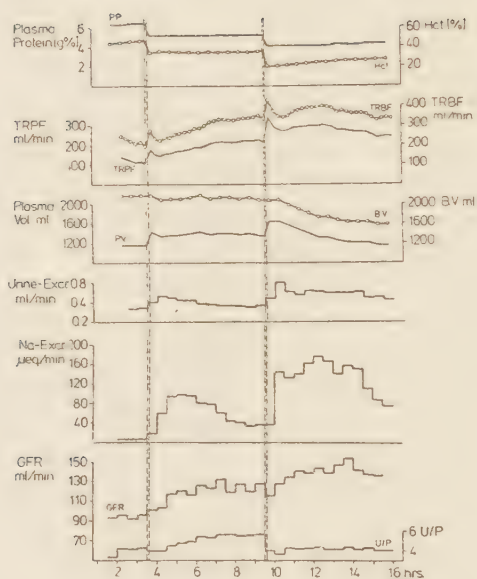


Abbildung 4.

Experiment von 26. 4. 1972 salzreich ernährter Hund in Nembutalnarkose
25.5 Kg. Austauschtransfusion mit Makrodex in 2 Stufen.

Messgrößen wie in Abbildung 1.

Nach der ersten Austauschtransfusion von 350 ml Blut mit 350 ml
Makrodex-Lösung, Na-Exkretion ist 62.07 % des eingeführten Natrium,
und Urin-Exkretion ist 24.62 %.

Nach der zweiten Austauschtransfusion von 500 ml Blut mit 500 ml
Makrodex-Lösung, Na-Exkretion ist 92.06 % und Urin-Exkretion ist
48.45 % des eingeführten Natrium und Wasser.

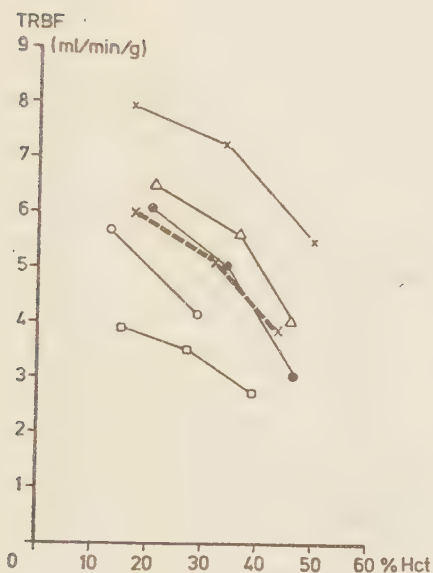


Abbildung 5 - 7

5 Austauschtransfusionen mit Makrodex in 2 Stufen.

Die höchsten Hct-Werte (50 - 40 %) entsprechen den Kontrollen, die beiden folgenden niedrigen Werte entsprechen den jeweils nach einer Austauschtransfusion eingestellten Hct-Werte. Die Mittelwerte sind durch Strichelung miteinander verbunden. Da die Hct-Werte ausschließlich durch Ersatz des entnommenen Blutes mit 6 % Makrodex in isotonischer NaCl-Lösung gesenkt wurden, sind sie ein reciprokes Mass für Plasmavolumen, wie es im Augenblick nach der Transfusion angenommen werden darf.

In obiger Abbildung (5) sind die Hct-Werte gegen den Nierendurchblutung (TRBF) eingetragen.

Tabelle 2

Salzreicher Hund			Salzreich + DOCA			Albumin Versuch			Lasix Hund		
% Na Exkretion	% H ₂ O Exkretion		% Na Exkretion	% H ₂ O Exkretion		% Na Exkretion	% H ₂ O Exkretion		% Na Exkretion	% H ₂ O Exkretion	
83.83 *	27.02		32.31	35.21		234.22	223.24		8.01	2.51	
26.77	69.50		21.88	66.94		114.35	79.50		7.34	4.20	
52.20	81.61		83.20	66.33		171.35	143.25		10.54	53.60	
37.66	36.96		26.38	67.79		96.11	277.66				
33.39	98.01		42.83	26.70		85.03	105.40		8.63	20.10	
65.00	73.14		111.82	142.27		105.24	372.00		1.69	29.02	
53.11	52.70					134.38	200.17	Mean	3	3	
116.13	96.52		Mean	67.54	± SD	57.42	112.12	± SD			
80.40	57.22		± SD	40.74	n	6	6	n			
57.46	32.26		n	6							
37.99	29.72										
Mean	58.54			59.51							
± SD	26.55			26.22							
n	11			11							

Anmerkung:

*In diesem Versuch wurde als Austauschflüssigkeit Serum eines Hundes verwendet. Die Na-Exkretion unterscheidet sich nicht von der nach Makrodeox gefundenen. Auch TRBF und GFR sind in der gleichen Weise und über mehrere Stunden erhöht.

der Streuung der Werte der Makrodex-Versuche. Die großen Schwankungen der Na-Excretion sind wahrscheinlich auf unterschiedlich wirksame Narkose zurückzuführen (siehe Keck et al.)

c) Austauschtransfusionen in 2 Stufen.

Wenn die Meinung, ^{besteht} daß eine Senkung des Hct per se ursächlich mit Na-Excretion verknüpft ist, würde es von Nutzen sein, eine quantitative Beziehung zwischen Senkung des Hct und der Na-Excretion aufzudecken. Wegen der großen Streuungen von Tier zu Tier ist kein brauchbares Resultat zu erwarten. Es wurden daher Versuche ausgeführt, in denen an einem Tier in 2 aufeinanderfolgenden A.-T. der jeweilige Hct in zwei Stufen gesenkt wurde. Ein typisches Beispiel für eine "2 Stufe A.-T." zeigt Abb. 4.

Mit der 1. Senkung des Hct von 46 auf 34 % wurden die bereits oben mitgeteilten Befunde der Einzeltransfusionen bestätigt. Eine Na-Ausscheidung von 62 % des Excess-Na liegt im Streubereich der Makrodex-Versuche (siehe Tabelle 2). Die 2. Senkung des Hct's, die nach Abklingen der Na-Mehrausscheidung vorgenommen wurde (500 ml) führt wiederum zu einer Erhöhung der Na-Ausscheidung. Und, wie wir erwarteten, zu einem der Senkung entsprechenden stärkeren Effect, nämlich zu ca. **92 % des infundierten Überschusses.**

In einigen weiteren Versuchen wurde diese Beobachtung bestätigt. Auch das Verhalten von TRBF und GFR weist in dieselbe Richtung. Diagramme mögen die Befunde demonstrieren.

In Abb. 5 sind TRBF-Werte gegen Hct aus 5 Versuchen eingetragen. Die Kontroll-Hct-Werte liegen zwischen 50 und 39 %. Ein Wert ist bei der Messung verlorengegangen. In allen Versuchen steigt die Durchblutung mit sinkendem Hct. Eine Senkung von im Mittel 43 auf 32 % Hct erhöht TRBF stärker als eine Senkung von 32 bis 17 %. Auf eine mögliche Intervention des Sympathicus soll in der Diskussion eingegangen werden.

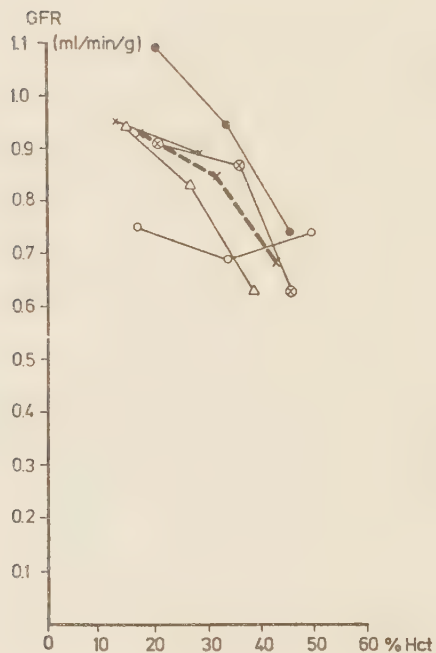


Abbildung 6

Wie in Abbildung 5.

Jedoch anstelle von TRBF ist das Glomerulumfiltrat (GFR) eingetragen.

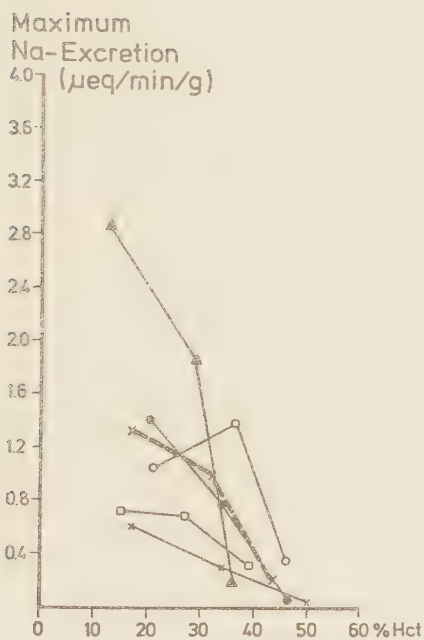


Abbildung 7

Wie in Abbildung 5

Jedoch anstelle von TRBF ist das Maximum der Natrium-Exkretion eingetragen.

In Abb. 6 zeigt das GFR eine ähnliche Abhängigkeit vom Hct wie der TRBF. In einem Versuch der an einem "salzarmen" Tier vorgenommenen wurde, sind die Reaktionen des GFR auf den Hct nicht vorhanden. TRBF hingegen zeigt starke Zunahme von einem ohnehin schon stark erhöhten Wert.

In Abb. 7 sind die Maxima der Na-Exkretion gegen den Hct eingetragen. Die Maxima wurden gewählt, weil bei der notwendig langen Dauer der Versuche die Narkoseeffekte auf die Na-Exkretion zunehmend stärker wurden. Ohnehin sind in zwei Versuchen die Na-Exkretionen nicht der Erwartung entsprechend.

d) Korrelationen

Zur weiteren Analyse der Versuchsergebnisse ist es notwendig, die Korrelationen der wichtigsten Variablen zu ermitteln.

Es ist zu erwarten, daß eine Änderung des Hct, sowohl den Strömungswiderstand wie auch die Bedingungen für die Filtration beeinflussen wird.

In Abb. 8 sind die Mittelwerte von TRBF vor (1 1/2 Std. Kontrollperiode) und nach der A.-T. (2 1/2 - 3 Std.) gegen den Hämatocrit aufgetragen. In 24 von 25 Versuchen ist TRBF angestiegen. Der Mittelwert der Kontrolle beträgt 4.41 ± 0.97 ml/g.Min. Die A.-T. führt zu einem erhöhten Wert von 5.75 ± 1.3 ml/g . Min. Das p ist niedriger als 0.001.

In Abb. 9 sind die Mittelwerte von GFR vor und nach der A.-T. gegen den Hämatocrit aufgetragen. In 26 von 27 Versuchen ist das GFR angestiegen. Der Mittelwert der Kontrolle beträgt 0.81 ± 0.14 ml/g . Min. Die A.-T.-führt zu einer Steigerung auf 0.95 ± 0.19 . Diese Steigerung ist noch signifikant: $p = 0.005$.

In Abb. 10 sind von 27 Versuchen die Kontrollen und Maxima der Na-Exkretion nach A.-T. gegen den Hct aufgetragen. Es zeigt sich, daß in 25 Versuchen eine eindeutige, zum großen

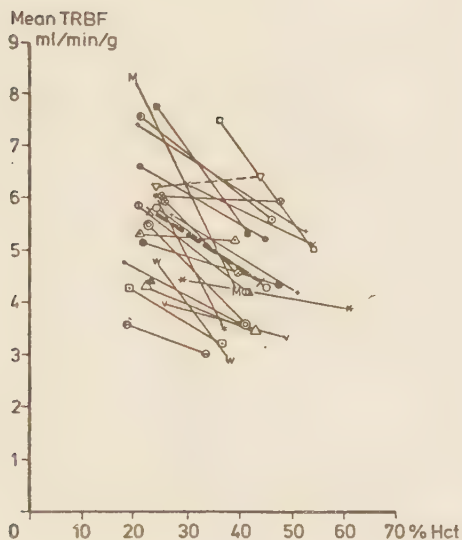


Abbildung 8 - 10

Einmalige Austauschtransfusion von Blut gegen 6 % Makrodex und 5 % Albumin + NaCl (isotonische Lösung). Dem Hct entspricht ein reziproker Wert des Plasmavolumens (wie in den Abb.5 - 7). In Abb.8 Hct gegen mittleren Wert (kontroll über 1 1/2 Stunden, nach A-T über 2 1/2 Std.) der Nieren-durchblutung eingetragen.

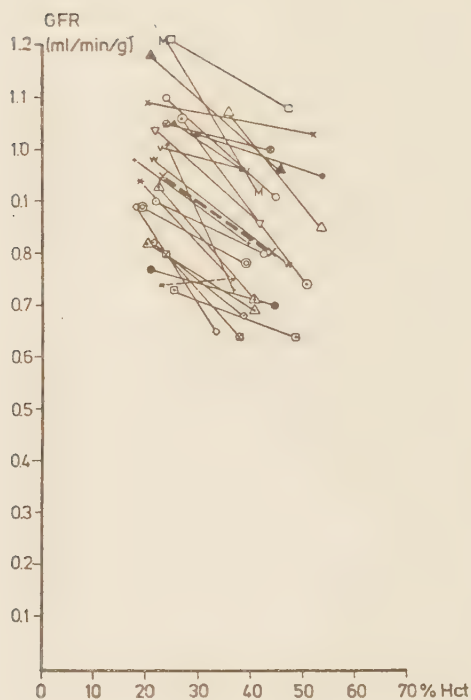


Abbildung 9 (Siehe Legende Abb. 8 - 10).

Hct gegen mittleren Wert des Glomerulumfiltrat (GFR)
eingetragen.



Abbildung 10 (Siehe Legende Abb. 8 + 10)

Hct gegen Maximum Natrium-Exkretion eingetragen.

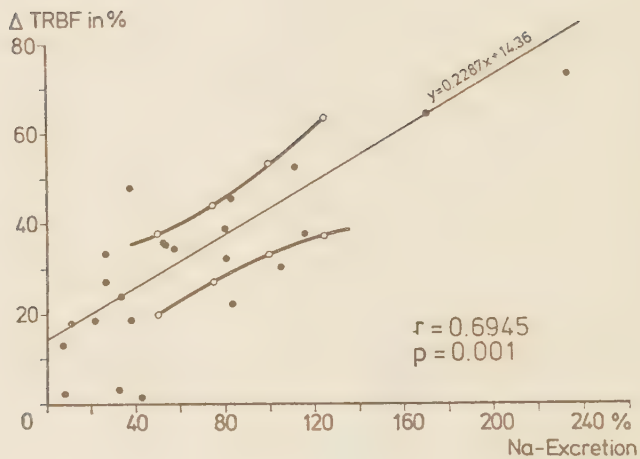


Abbildung 11

Beziehung Zwischen Natrium-Exkretion (in % des zugeführten Natrium) und TRBF (Änderung in % des Kontroll-Wertes).

Korrelationskoeffizient ist hoch Signifikant.

Teil beträchtliche Steigerung der maximalen Na-Exkretion mit der Senkung des Hct's einhergeht. In 2 Versuchen sind durch Vorbehandlung mit einem natriuretischen Stoff (Lasix) die Tiere Na-verarmt. In diesen Fällen ist die Senkung des Hct's erfolglos. Ein 3. Versuch mit vorausgegangener Lasix-Behandlung zeigt zwar eine Steigerung der maximalen Na-Exkretion. Sie ist aber die geringste aller positiven Versuche. Die mittlere Steigerung der Na-Exkretion ist hoch signifikant (p kleiner als 0.001).

Die große Variabilität der Ergebnisse (erkennbar an den Abbildungen 8 - 10) läßt eine Darstellung der Korrelationen von Absolutwerten für wenig erfolgreich erscheinen. Die Vermutung wurde bestätigt durch eine Reihe graphischer Darstellungen, auf deren Abbildungen verzichtet werden kann.

Die einzig signifikante Korrelation findet sich in der Beziehung TRBF (Änderung in % des Kontroll-Wertes) gegen Na-Exkretion (% des Überschuß-Plasmas). Dies zeigt Abb. 11. Die statische Auswertung ergibt ein $r = 0.6945$ und ein $p < 0.001$. Daß die Gerade nicht durch den Koordinatenmittelpunkt geht, liegt wohl an der zu geringen Zahl der Werte.

e) Bedeutung des Plasmavolumens und extravasculären Raumes für die Na-Exkretion

In den Austauschtransfusionen mit Makrodex läuft die Na-Exkretion mit der Änderung des Plasmavolumens parallel. Nachdem der Gipfel der Na-Exkretion - mit dem Plasmavolumen gleichlaufend - erreicht ist, beschreiben beide Werte einen exponentiellen Abfall, der etwa 2 Stunden nach A.-T. beginnt und 10 - 12 Stunden später beendet ist (Fig. 12). Dabei ist eine deutliche Zunahme des extravasculären Raumes zu verzeichnen.

TRBF und RPF sind während des ganzen Versuches erhöht. Der Hct kann, wie wir schon in den ersten Abbildungen gezeigt haben, nicht zum Ursprungsort zurückkehren, da durch die A.-T. zuviel

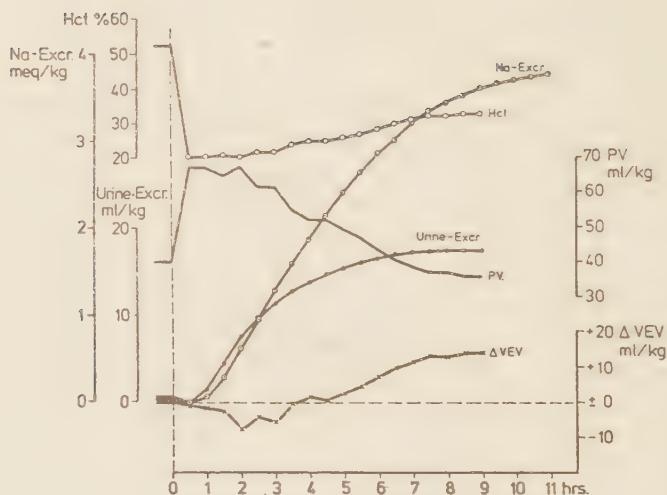


Abbildung 12

Verlauf der Messgrößen (Hct, PV, Cumulative Na-Exkretion und Urin-Exkretion) nach Austauschtransfusion. Aus Excess-Plasmavolumen und Urin-Volumen ist der Flüssigkeitsaustritt in den extravasalen Raum (VEV) berechnet. Man beachte, daß mit zunehmenden Abfluß aus Plasmaraum die Natrium-Ausscheidung absinkt und schließlich -- nach Erreichen des PV-Kontrollwertes --den Ruhewert erreicht.

Erythrozyten entnommen sind.

Wird anstelle von Makrodex eine Albumin-NaCl-isotone A.-T. vorgenommen, bleibt oft die Na-Exkretion in der vergleichbaren Zeit, d.h. nach 10 Stunden, noch deutlich erhöht. Aber auch das P.V. ist nur wenig abgefallen und EVR sogar ein wenig vermindert, wohl als Effekt der onkotischen Wirkung des Albumins. Hct ist dementsprechend nur wenig angestiegen. RPF bleibt deutlich erhöht, wie im Makrodex-Versuch.

Diskussion der Ergebnisse

Nachdem der Nachweis gelungen ist, daß eine isovolämische Verdünnung des Blutes einen natriuretischen Effekt hat, soll die Frage behandelt werden, woran es liegt, daß die bisherige Literatur sich hierüber nicht hat einigen können. Die Ursache hierfür möge in folgendem zu suchen sein: A.-T. sind nur in beschränktem Maße ausgeführt. Fünf verschiedenen Arbeitsgruppen ist gemeinsam, daß man die Dauer der Experimente nach A.-T. nicht wesentlich über eine Stunde ausgedehnt hat. Da die Versuchsbedingungen unterschiedlich sind, könnte die kurze Beobachtungszeit die Resultate verschleiern. Share's Versuche (1952) sind dadurch ausgezeichnet, daß der Autor zum Austausch Plasma verwandt hat. Er interessiert sich in erster Linie für die Wirkung der herabgesetzten Viskosität auf die Nierendurchblutung. In 6 Hunden mit Nembutalnarkose fand sich eine nur geringe Steigerung des TRBF, ein Befund, der den Autor zu umfangreichen Diskussionen über die Autoregulation angeregt hat. Diesem Befund entsprach auch ein unverändertes GFR. Die Beobachtungsdauer betrug weniger als eine halbe Stunde; während dieser Zeit fand keine eindeutige Natriurese statt.

Ebenso wie Share haben auch die späteren Autoren die Beobachtungszeit auf derartig kurze Perioden beschränkt. Bahlmann et al. (1967) haben längstens 90 Minuten beobachtet, in der Regel (11 Versuche) jedoch nur 15 Minuten (1 1/4 Stunde nach der A.-T.).

Nashat et al. (1967, 1969) haben in 3 Veröffentlichungen Beobachtungszeiten von nicht über 35 - 60 Minuten angegeben.

Schrier und Earley (1970) haben ihre Experimente auf 30 Min. beschränkt.

Ponec und Lichardus haben über Experimente an Ratten mit 60 Min. Beobachtungszeit während und nach der A.-T. berichtet. Als Austauschflüssigkeit dienten sowohl Serum wie Makrodex

und Albuminlösungen. Schrier und Earley haben während des ganzen Versuches 0,5 ml isotonische Kochsalzlösung pro Minute und Tier infundiert. Die Folge war eine leichte Natriurese. Damit kann man ihre Versuchstiere als "salzreich" klassifizieren. Dem entspricht auch, daß in allen von ihnen untersuchten Fällen die Salzausscheidung unmittelbar nach A.-T. mit entsprechend herabgesetztem Hct angestiegen ist. Hier ist also die kurze Versuchsdauer für den Nachweis der Natriurese nicht ins Gewicht gefallen, weil - wie wir vermuten - die Vorbedingung des "salzreichen" Tieres erfüllt wurde. Als Austauschflüssigkeit wurde Serum von Hunden verwandt.

Wenn keine NaCl-Infusion während des Experimentes stattfand, blieb in der Regel die Natriurese nach A.-T. aus, wie in den Versuchen von Ponec und Lichardus. Dies gilt auch für Nashat et al. und Bahlmann et al.

Ein besonderer Streitpunkt mit den Autoren ist die Frage der Albuminwirkung, von der Bahlmann et al. behaupten, daß sie "pharmakologischer" Natur sei, d.h. daß dem Albumin ein spezifisch wirksamer natriuretischer Stoff beigemischt sei. Ihre Argumente scheinen nicht stichhaltig, da der gleiche natriuretische Effekt auch durch Makrodex erzielt werden kann. Bei Tieren, die nicht natriumreich ernährt sind, ist nach unseren Versuchen kaum zu erwarten, daß eine regelmäßige Erhöhung der Natriumausscheidung erfolgt, unabhängig von der Wahl der Austauschlösung. Auch die Gefäßdilatation allein führt noch nicht zur Natriurese, wie wir in den Versuchen mit natriumverarmten Tieren gezeigt haben (Abb. 3). Eine unabdingbare Voraussetzung ist ein aufgefüllter Extrazellulärraum (Reinhardt und Behrenbeck). Die Frage, warum ein vermindert aufgefüllter Extrazellulärraum die Natriurese nach Senkung des Hct's verhindert, läßt sich aus unseren Versuchen nicht beantworten. Eine hohe Aldosteronaktivität scheint kaum verantwortlich zu sein, nachdem wir zeigen konnten, daß Darreichung von DOKA die Natriurese nicht eingeschränkt hat. Auch Bahlmann und Schrier haben DOKA als

Standardzusatz zu ihren Infusionslösungen verwendet. Allerdings fehlen die Kontrollen. Wenn auch in unseren Versuchen in salzverarmten Tieren GFR und TRBF weniger starke Anstiege nach der A.-T. aufwiesen, scheint dies kaum zur Deutung der mangelnden Natriurese auszureichen. Auffallend ist, daß das Plasmavolumen im Verlauf des Experimentes bedeutend schneller zum Kontrollwert abfällt als bei salzreichen Tieren.

Warum hört die Natriurese nach Ablauf von 5 - 8 Stunden auf? Oder anders formuliert: Warum erreicht die Natriurese trotz gleichbleibender Dilution des Blutes kein steady state? Zwei Punkte müssen berücksichtigt werden:

1. Narkose, die nach Keck et al. Antinatriurese bewirkt. Die Ursache ist eine Abnahme des Plasmavolumens bzw. Blutvolumens mit zunehmender Dauer des Experiments.
2. Verarmung des Tieres an Plasmavolumen und Natrium, insbesondere nach Albumin-A.-T., die eine Natriurese bis 234% des eingeführten Natriums zur Folge haben können.

Aus unseren Versuchen sind auf die Mechanismen, deren sich die Niere bei der Natriumausscheidung bedient, keine Schlüsse möglich. In letzter Zeit ist von Burke et al. an Hunden durch Mikroperfusion einzelner peritubulärer Capillargebiete nachgewiesen, daß eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit die Na-Resorption aus den proximalen Tubuli vermindert. Die von uns beobachtete Beziehung zwischen Na-Exkretion und TRBF könnte in die gleiche Richtung weisen. Jedoch liegen genügend Befunde vor, in denen TRBF und auch das Filtrat erhöht bleiben, obwohl die Na-Exkretion zum Kontrollwert abgesunken ist. Die signifikante Beziehung Na-Exkretion/TRBF betrifft nur die mittleren bzw. prozentualen Werte. Der zeitliche Verlauf hingegen weist darauf hin, daß die hämodynamischen Veränderungen keine ursächlichen Beziehungen zur Natriurese haben.

Dagegen zeigt, wie in den Abb. 1 - 4 ersichtlich, der zeitliche Verlauf von Natriurese und Plasmavolumen eine deutliche Be-

ziehung. Die von den angelsächsischen Autoren vermutete Hct-Wirkung auf das Verhalten der Niere wird hiermit jedenfalls hinsichtlich der Na-Exkretion widerlegt. Denn mit Abklingen der Na-Exkretion ist der Hct weiterhin gesenkt, und zwar in einer Größenordnung, die nach den Experimenten der Literatur durchaus zur Natriurese führen müßte.

Sicher ist, daß die Erhöhung der Na-Menge im Blute von einer Natriurese gefolgt ist. Mit dieser Formulierung würde man alle bisher beobachteten Na-Mehrausscheidungen charakterisieren können. Auch die unter massiver NaCl-Infusion erfolgenden Na-Exkretionen unterliegen diesem "Gesetz". Dies würde übereinstimmen mit den Befunden von Kock et al. an narkotisierten Tieren, in denen solange die Na-Menge (infolge massiver NaCl-Infusion) im Blute erhöht bleibt, bis Natriurese erfolgt und daß erst durch erhöhten Abfluß der infundierten NaCl-Lösungen in den extravasalen Raum die Natriurese vermindert wird.

Zusammenfassung

1. An 31 Hunden in Nembutal-Narkose wurde durch Austausch-Transfusion (A.-T.) der Hämatokrit um ca. 50% gesenkt. In einigen Fällen wurde die Senkung in zwei Stufen vorgenommen. Die Austauschflüssigkeiten bestanden aus:
 - a) 6% Makrodex in 0.9% NaCl-Lösung. In mehreren Fällen ist NaHCO_3 in physiologischer Konzentration zugesetzt.
 - b) 5% Albumin in isotonischer Kochsalz-Bicarbonat-Lösung.
 - c) In einzelnen Fällen wurde auch Hunde-Serum verwandt.
2. An salzreich ernährten Hunden wurde nach der A.-T. stets eine deutliche Natriurese beobachtet. Ausgedrückt in % des Überschusses von Natrium und Wasser ergab sich:
 - a) A.-T. mit 6% Makrodex: Na-Ausscheidung $58.54 \pm 26.55\%$ der Na-Einfuhr, und Wasser-Ausscheidung $59.51 \pm 26.22\%$.
 - b) A.-T. mit 5% Albuminlösung: Na-Ausscheidung $134.38 \pm 57.42\%$ und Wasser-Ausscheidung $200.17 \pm 112.12\%$.
3. Salzverarmte Tiere reagieren nicht auf A.-T., d.h. nicht mehr als $8.63 \pm 1.69\%$ Na und $20.10 \pm 29.02\%$ Wasser wurden ausgeschieden.
4. DOKA-Tiere schieden Natrium und Wasser in gleicher Menge wie salzreiche Hunde aus.
5. GFR und TRBF nach der A.-T. sind in allen Fällen angestiegen. Die Steigerungen sind geringer in salzverarmten Tieren.
6. Extravasculärraum in den Versuchen mit Makrodex ist vergrößert, während mit Albuminlösung keine deutliche Änderung.
7. Das Plasmavolumen hat - entsprechend der Senkung des Hct - eine Zunahme erfahren, die nach Ablauf von 5 - 8 Stunden rückgängig gemacht ist, und zwar durch Wasser- und Natrium-Ausscheidung.
8. Der Hct hingegen kehrt nicht zum Ausgangswert zurück, wie zu erwarten war, da dem Tier durch die A.-T. eine beträchtliche

Menge von Erythrozyten entnommen wurde.

9. Die Unabhängigkeit des zeitlichen Verlaufs von Hct und Natriurese spricht gegen die Bedeutung des Hct's für die Einstellung der Natriumbilanz. Hingegen deutet die Beziehung des zeitlichen Verlaufs von Plasmavolumen und Natriurese auf eine ursächliche Verknüpfung des Blut-Na-Bestandes mit beiden Größen. Diese Vorstellung steht im Einklang mit den Befunden der Literatur bei massiven NaCl-Infusionen. Die Höhe der Natrium-Ausscheidung richtet sich nach dem Natrium-Bestand des Blutes.

Literaturverzeichnis

1. BAHLMAN, J., S.J. McDONALD, J. G. DUNNINGHAM, and H.E. DE WARDENER. The effect on urinary sodium excretion of altering the packed cell volume with albumin solutions without changing the blood volume in the dog. Clin. Sci. 32 : 395-402, 1967.
2. BURKE, T.J., R.R. ROBINSON, and J.R. CLAPP. Effect of arterial hematocrit on sodium reabsorption by the proximal tubule. Am. J. Physiol. 220 : 1536-1541, 1971.
3. KECK, W., R. JOPPICH, W.D. v. RESTORFF, U. FINSTERER, P. PRUCKSUNAND, H. BRECHTELSBAUER, and K. KRAMER. Sodium excretion in conscious and anesthetized dogs after large saline infusions. Pflügers Archiv 341 : 51-62, 1973.
4. KNOX, F.G., S.S. HOWARDS, F.S. WRIGHT, B.B. DAVIS, and R.W. BERLINER. Effect of dilution and expansion of blood volume on proximal sodium reabsorption. Am. J. Physiol. 215 : 1041-1048, 1968.
5. KRAMER, K., P. PRUCKSUNAND, and H. BRECHTELSBAUER. Influence of hematocrit changes on renal blood circulation and natriuresis. Int. Symp. Rottach-Egern 1971, pp. 203-214, (Karger, Basel 1972).
6. NASHAT, F.S., and R.W. PORTAL. The effects of changes in haematocrit on renal function. J. Physiol. 193 : 513-522, 1967.
7. NASHAT, F.S., F.R. SCHOLEFIELD, J.W. TAPPIN, and C.S. WILCOX. The effects of changes in haematocrit on the intrarenal distribution of blood flow in the dog's kidney. J. Physiol. 201 : 639-655, 1969.

8. NASHAT, F.S., F.R. SCHOLEFIELD, J.W. TAPPIN, and C.S. WILCOX. The effect of acute changes in haematocrit in the anaesthetized dog on the volume and character of the urine. *J. Physiol.* 205 : 305-316, 1969.
9. NIZET, A., Excretion of water and sodium loading by isolated perfused dog kidney. *Pflügers Archiv* 297 : 156-161, 1967.
10. NIZET, A., J.P. GODON, and P. MAHIEU. Quantitative excretion of water and sodium load by isolated dog kidney: Autonomous renal response to blood dilution factors. *Pflüger Archiv* 304 : 30-45, 1968.
11. PONEC, J., and B. LICHARDUS. Urine and sodium excretion after a change in the haematocrit, without and with blood volume expansion, in the rat. *Physiologia Bohemoslovaca* 21 : 177-188, 1972.
12. REINHARDT, H.W., und D.W. BEHRENBECK. Untersuchungen an wachen Hunden über die Einstellung der Natriumbilanz I. Mitteilung : Die Bedeutung des Extracellulär-raumes für die Einstellung der Natrium-Tagesbilanz. *Pflügers Archiv* 295 : 266-279, 1967.
13. SCHRIER, R.W., and L.E. EARLEY. Effects of hematocrit on renal hemodynamics and sodium excretion in hydropenic and volume-expanded dogs. *J. Clin. Invest.* 49 : 1656-1667, 1970.
14. SHARE, L. Primary effects of acute oligocythemia on renal function. *Am. J. Physiol.* 171 : 159-163, 1952.
15. SELLER, H., und M. ILLERT. Persönliche Mitteilung.

Lebenslauf

Name PRUCKSUNAND Vorname Phanich

Geboren am 8. 6. 1940 in Bangkok, Thailand.

Religion : Buddhism.

Vater: Jumpol Prucksunand.

Mutter : Lamcheak Prucksunand.

Ehefrau: Chaweewan Prucksunand. (Geborene - Thaworanand).

Verheiratet am 27. 2. 1967.

Kind: Aganis Prucksunand, geboren am 21. 12. 1967 in Bangkok.

Studienergebnisse :

1957 Abitur bestanden in der Suankularb Schule, Bangkok.

1965 Medizinische Staatsexamen bestanden an der
Mahidol Universität, Bangkok.

Fühere Tätigkeit :

1966-1968 Als Assistenzarzt in der Kinder-Klinik,
Siriraj Krankenhaus, Bangkok, Thailand.

1968-1970 Als Assistent in der Physiologischen Abteilung,
Siriraj-Universität-Krankenhaus, Bangkok.

Ab 1970 Als Gastassistent im Physiologischen Institut
der Universität München.

